



PCT/FR 2004 / 003288

REC'D 07 MAR 2005

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 30 DEC. 2004**DOCUMENT DE PRIORITÉ**

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/3

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES DATE 17 DEC 2003 LIEU 75 INPI PARIS 34 SP N° D'ENREGISTREMENT 0314795 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 17 DEC. 2003		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Cabinet REGIMBEAU 20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17 FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 240859 D21556 ANB			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>			
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____			
<i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date _____			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/>		N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) PROCEDE DE SYNTHÈSE DE DERIVES DE CYCLOALKYL-HYDRAZINES EXOCYCLIQUES ET DE DERIVES D'HETEROCYCLOALKYL-HYDRAZINES EXOCYCLIQUES.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale _____ Prénoms _____ Forme juridique _____ N° SIREN _____ Code APE-NAF _____		ISOCEM 3048285021 12, quai Henri IV 75004 PARIS	
Domicile ou siège _____ Rue _____ Code postal et ville _____ Pays _____ Nationalité _____ N° de téléphone (facultatif) _____ Adresse électronique (facultatif) _____		FRANCE Française N° de télécopie (facultatif) _____	
		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{ème} page

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

17 DEC 2003

LIEU

75 INPI PARIS 34 SP

N° D'ENREGISTREMENT

0314795

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 030103

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)

Nom

240859 ANB

Prénom

Cabinet ou Société

Cabinet REGIMBEAU

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

20, rue de Chazelles

Code postal et ville

75847 PARIS CEDEX 17

Pays

N° de téléphone (facultatif)

01 44 29 35 00

N° de télécopie (facultatif)

01 44 29 35 99

Adresse électronique (facultatif)

info@regimbeau.fr

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

Les demandeurs et les inventeurs
sont les mêmes personnes

☐ Oui

☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

☒

☐

Paiement échelonné de la redevance
(en deux versements)

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt

☐ Oui

☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la
décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG

**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**

☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint

☐

La déclaration de conformité de la liste de
séquences sur support papier avec le
support électronique de données est jointe

☐

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,
indiquez le nombre de pages jointes

**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

[Signature]

92-1001

VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI

L. MARIELLO

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI


 N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 2/3 / ...


 26 bis, rue de Saint Pétersbourg
 75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

17 DEC 2003

LIEU

75 INPI PARIS 34 SP

N° D'ENREGISTREMENT

0314795

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W / 011001

Vos références pour ce dossier (facultatif)

240859 ANB

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

5 DEMANDEUR (cocher 2 cases)
☒ Personne morale☐ Personne physiqueNom
ou dénomination sociale

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

ETABLISSEMENT PUBLIC A CARACTERE SCIENTIFIQUE ET TECHNO...

Code APE-NAF

424980092

Domicile
ou
siège

Rue

3, rue Michel Ange 75016 PARIS

Code postal et ville

Pays

FRANCE

Française

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

5 DEMANDEUR (cocher 2 cases)
☒ Personne morale☐ Personne physiqueNom
ou dénomination sociale

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

196917744

Code APE-NAF

Domicile
ou
siège

Rue

43, bvd du 11 Novembre 1918 69100 VILLEURBANNE

Code postal et ville

Pays

FRANCE

Française

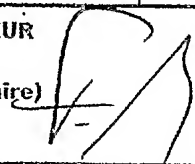
Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE
 (Nom et qualité du signataire)



92-1001

VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI

L. MARIELLO

La présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse de dérivés de
5 cycloalkyl-hydrazines exocycliques et de dérivés d'hétérocycloalkyl-hydrazines
exocycliques.

Les dérivés de cycloalkyl-hydrazines et d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques,
notamment la N-aminopipéridine, sont utilisées très fréquemment comme
10 intermédiaires dans la fabrication de médicaments.

A l'heure actuelle, les méthodes de synthèse de dérivés de cycloalkyl-hydrazines et
d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques décrites dans la littérature scientifique font
appel à l'urée et aux nitrosamines. Dans le cas de la synthèse de la N-aminopipéridine
par exemple, une première méthode de synthèse réalisée en trois étapes consiste à
15 préparer la 1-pipéridyl urée suivie d'une oxydation par l'hypochlorite de sodium. La
1-pipéridyl-3-chlorourée formée est ensuite transformée en N-aminopipéridine sous
l'action d'une solution concentrée en soude (R. Ohme, H. Preuschhof, J. Prakt. Chem.
312, 349 (1970)). Une seconde méthode consiste en une nitrosation de la pipéridine
suivie d'une hydrogénation chimique (LiAlH_4) ou catalytique (Zn/AcOH) du dérivé
20 nitrosé (1-nitrosopipéridine) (Allen & Hanburys Ltd. (1965), 74, 3693-4). Dans tous
les cas, le composé nitrosé doit être purifié par distillation. Cette méthode conduit à
d'assez bons rendements (75%). Cependant, le produit issu de la première étape doit
être manipulé avec beaucoup de précautions à cause de sa toxicité (composé hautement
cancérogène), ce qui pose industriellement des problèmes de mise en exploitation. De
25 plus, l'utilisation de LiAlH_4 impose l'absence de traces d'eau, de réacteurs étanches et
de solvants anhydres (éther diéthylique), ce qui a pour effet d'augmenter les risques
d'inflammation du mélange réactionnel.

D'autre part, il est reconnu que pour la préparation des différentes hydrazines, on fait
souvent appel à la réaction dite de « Raschig » qui consiste à synthétiser la
30 monochloramine par réaction de l'ammoniac sur une solution d'hypochlorite de
sodium et ensuite faire réagir la monochloramine formée sur une amine pour obtenir
l'hydrazine correspondante. Ce procédé nécessite deux étapes distinctes, la première

réalisée à froid pour la synthèse de la monochloramine et la deuxième réalisée à chaud, pendant laquelle est effectuée la synthèse proprement dite de l'hydrazine. Par ailleurs, la monochloramine doit se trouver en présence d'un excès suffisant d'amine dans les solutions intermédiaires de manière à éviter des réactions secondaires de dégradation, et par la suite le procédé exige des quantités très importantes de solutions à traiter.

Cependant, ce procédé ne peut pas être appliqué pour la préparation de toutes les alkyl- et hétéroalkyl- hydrazines exocycliques et surtout pas pour la préparation d'hydrazines organiques, thermodégradables à température d'ébullition élevée. En particulier, le traitement des solutions de synthèse nécessite l'extraction de l'eau puis de l'amine, ce qui exige des opérations onéreuses.

Le brevet EP 0 277 267 décrit un procédé de synthèse en continu du N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane, caractérisé en ce que l'on fait réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium avec une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à une température comprise entre -15°C et -7°C en milieu alcalin, et ensuite, que l'on fait réagir la monochloramine ainsi formée avec l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane, en milieu biphasique dans un réacteur approprié muni d'un agitateur coaxial à ailettes, à une température comprise entre 30°C et 90°C et en milieu alcalin, puis que l'on sépare du milieu réactionnel l'ammoniac et ensuite l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane qui n'a pas réagi par distillation pour le recycler, puis que l'on isole par démixtion une solution concentrée de N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane par addition d'hydroxyde de sodium au milieu réactionnel, et que l'on purifie l'hydrazine ainsi obtenue, si on le désire, par distillation.

Après formation de N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane et refroidissement, la solution réactionnelle subit un dégazage pour éliminer l'ammoniac et l'amina-3 bicyclo [3,3,0] octane qui n'a pas réagi est séparé du milieu réactionnel par simple distillation sous pression atmosphérique et à une température environ 90 à 100°C. Sous ces conditions, l'amine est obtenue sous forme d'une solution aqueuse concentrée à 30% en aza-3 bicyclo [3,3,0] octane. Cette solution est recyclée.

Les inventeurs ont maintenant découvert un nouveau procédé de synthèse de dérivés de cycloalkyl-hydrazines exocycliques et de dérivés d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques, notamment de la N-aminopipéridine. Ce procédé mis en œuvre en

continu est en partie basé sur une transposition du procédé Raschig, et il consiste à préparer la monochloramine par action de l'hypochlorite de sodium sur l'ammoniac à base température, et ensuite à faire agir la monochloramine ainsi produite sur une amine hétérocyclique en milieu homogène ou, selon la température, en milieu hétérogène, puis à extraire l'hydrazine formée. L'amine de départ est recyclée, puis le cas échéant réinjectée directement sur la monochloramine sans aucun traitement supplémentaire.

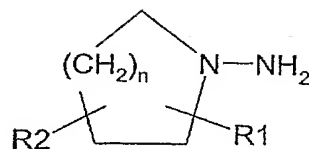
Dans le cadre de la présente invention, on pourra désigner, dans un souci de simplification, le ou les dérivés de cycloalkyl-hydrazines exocycliques et le ou les dérivés d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques par le terme « hydrazine(s) ».

Au sens de la présente invention, l'expression « dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocyclique » doit se lire « dérivé de cycloalkyl-hydrazine exocyclique ou dérivé d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique ».

D'une manière similaire, on pourra désigner la(les) amine(s) hétérocyclique(s) par le terme « amine(s) ».

La présente invention concerne ainsi un procédé de synthèse de dérivés de cycloalkyl-hydrazines exocycliques et de dérivés d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- a) synthétiser le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique dans un réacteur approprié en faisant réagir en milieu alcalin et à une température comprise entre 30 et 60°C une monochloramine avec une amine hétérocyclique ; puis
 - b) démixter la solution obtenue suite à l'étape a) en une phase organique et une phase aqueuse par l'ajout d'hydroxyde de sodium anhydre sous refroidissement afin que la température ne dépasse pas la température d'ébullition des composés ; et
 - c) le cas échéant, isoler, par distillation de la phase organique ainsi obtenue, le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique.
- Le dérivé de cycloalkyl-hydrazine exocyclique ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique est avantageusement de formule (I)



dans laquelle un des atomes de carbone du cycle est éventuellement remplacé par un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote ou d'oxygène, R1 et R2, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₆ ou R1 et R2 forment ensemble un cycloalkyle en C₃-C₈ et n vaut 1 à 3.

Le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique est encore plus avantageusement choisi dans le groupe constitué par la N-aminopipéridine, la N-aminomorpholine, la N-amino-2,6-diméthyl-pipéridine, la N-aminopyrrolidine, la N-aminoazépine, la N-amino-4-méthyl-pipérazine.

Le réacteur de l'étape a) est avantageusement placé sous atmosphère inerte, notamment sous balayage d'argon ou d'azote. Ledit réacteur approprié de l'étape a) est avantageusement un réacteur tubulaire agité. Le réacteur tubulaire permet d'éviter un contact entre l'hydrazine naissante et la monochloramine et ainsi il permet d'éviter une réaction d'oxydo-réduction entre ces deux réactifs. Le front réactionnel se déplace le long du tube et l'hydrazine n'est plus en contact avec la monochloramine injectée à la base du réacteur.

Selon une variante avantageuse de l'invention, la concentration en ions hydroxyles dans le milieu de réaction de l'étape a) est comprise entre 0,3 et 0,8 mol.l⁻¹.

Le rapport des concentrations molaires de l'amine hétérocyclique sur la monochloramine doit avantageusement être supérieur ou égal à 4 et inférieur ou égal à 10. Le temps de réaction est variable et dépend de la température à laquelle s'effectue la réaction et du rapport des concentrations des réactifs. Par exemple, dans le cas de la synthèse de la N-aminopipéridine et dans la gamme des rapports de concentrations donnée, le temps de réaction est de l'ordre de 20 secondes à 2 minutes à 25°C et de l'ordre de 4 secondes à 30 secondes à 60°C.

Selon un mode avantageux de la présente invention, la monochloramine est alcalinisée préalablement à l'étape a) dans un mélangeur par ajout d'une solution d'une base forte telle que l'hydroxyde de sodium de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 2 et 6%. Ledit mélangeur est avantageusement maintenu à une température comprise entre -10 et 5°C.

La réaction de la monochloramine avec l'amine hétérocyclique s'effectue ainsi
avantageusement en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à chaud.
A la fin de la réaction de synthèse du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou
d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique, c'est-à-dire en sortie du réacteur de l'étape
5 a), la concentration en hydroxyde de sodium dans le milieu réactionnel est d'environ
0,3 mol.L⁻¹. La concentration en soude ne doit pas être trop élevée sinon le mélange
réactionnel risque de démixter par relargage. En cas de relargage, il faudrait alors faire
intervenir un réacteur du type réacteur piston agité.

Lors de la réaction de synthèse de l'hydrazine, de l'acide chlorhydrique est également
10 formé, or il faut éviter toute protonation locale de l'amine au moment du mélange afin
d'éviter la formation d'une chloramine substituée. Par exemple, dans le cas de la
synthèse de la N-aminopipéridine, la pipéridine protonée par l'acide chlorhydrique
(pipéridinium) peut réagir avec la monochloramine pour former la 1-chloropipéridine,
qui peut alors réagir avec les ions hydroxydes pour former la
15 2,3,4,5-tetrahydropyridine, qui risque ensuite de se trimériser. L'alcalinisation de la
monochloramine, c'est-à-dire l'ajout d'une base forte telle que la soude, permet ainsi
de neutraliser l'acide formé. La quantité de base forte ajoutée doit être suffisante pour
neutraliser tout l'acide formé. De plus, la vitesse de formation de l'hydrazine augmente
avec l'alcalinité du milieu, ce qui n'est pas le cas pour la vitesse des réactions de
20 dégradation, telles que par exemple l'oxydation de l'hydrazine naissante par la
chloramine.

Lors de l'étape b), la quantité d'hydroxyde de sodium anhydre ajoutée est telle que le
titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 10 et 35%, de préférence
environ égal à 30%. Dans ces conditions, le milieu démixte en deux phases dont l'une
25 concentre le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine
exocyclique formé dans la phase légère (phase organique). Ce traitement à l'hydroxyde
de sodium permet par démixtion d'éliminer l'eau présente dans le milieu réactionnel et
d'extraire les sels et le cas échéant l'ammoniac dans la phase inférieure (phase
aqueuse).

30 Dans le cas de la synthèse de la N-aminopipéridine par exemple, la température du
milieu de démixtion de l'étape b) ne doit pas dépasser 80°C.

Selon une première variante avantageuse de l'invention, l'amine hétérocyclique est introduite, à l'étape a), sous forme d'une amine hétérocyclique anhydre.

La monochloramine, avantageusement alcalinisée, et l'amine hétérocyclique anhydre sont de manière avantageuse introduites simultanément dans le réacteur. Les débits
5 d'addition de l'amine hétérocyclique et de la monochloramine sont tels que le rapport des concentrations molaires de l'amine hétérocyclique anhydre sur la monochloramine soit avantageusement compris entre 4 et 10, les bornes pouvant être incluses. Une partie de la réaction de synthèse du dérivé de cycloalkyl-hydrazine et d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique peut être effectuée en milieu hétérogène.

10 L'ajout d'hydroxyde de sodium anhydre lors de l'étape b), avantageusement de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 15 et 35 %, permet de démixer le milieu en deux phases dont l'une, la phase supérieure ou la phase organique, concentre la quasi-totalité des organiques, à savoir le dérivé de cycloalkyl-hydrazines ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique et l'amine
15 hétérocyclique.

L'avantage de ce traitement permet, en une seule étape, d'éliminer 80 à 90% en poids de l'eau présente dans le milieu réactionnel, selon le caractère organique (nombre d'atomes de carbones) des molécules d'amine et d'hydrazine, et d'extraire l'ammoniac avec les sels dans la phase inférieure (phase aqueuse).

20 L'étape c) comprend alors avantageusement les étapes successives suivantes :

- i) isoler l'amine hétérocyclique qui n'a pas réagi et une solution concentrée de dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique par distillation de la phase organique obtenue suite à l'étape b) ; puis
- ii) le cas échéant, rectifier par distillation sous pression réduite ladite solution
25 concentrée du dérivé de cycloalkyl-hydrazine et d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique.

Lors de l'étape i), la distillation s'effectue avantageusement dans une colonne de distillation unique sous pression atmosphérique ou réduite, en fonction de la température d'ébullition de l'amine de départ. Dans un premier temps, on recueille en
30 tête de colonne une solution concentrée d'amine hétérocyclique ou le cas échéant une solution azéotropique eau-amine hétérocyclique jusqu'à épuisement de l'eau, puis l'amine hétérocyclique anhydre.

L'amine hétérocyclique anhydre ainsi récupérée peut être réinjectée directement dans le réacteur de l'étape a) où a lieu la synthèse de l'hydrazine. L'amine hétérocyclique obtenue sous forme de solution concentrée ou de solution azéotrope avec l'eau peut être récupérée, puis éventuellement réinjectée après un traitement approprié.

- 5 Le cas échéant, une rectification sous pression réduite, avantageusement vers 115 mm de Hg, du produit obtenu en pied de colonne à l'étape i) permet de recueillir le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique avec un titre supérieur à 99%, avantageusement supérieur à 99,9%.

- 10 Ledit dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique doit ensuite être stocké sous atmosphère inerte, tel que sous argon par exemple, de manière à éviter toute réaction d'oxydation par l'oxygène.

Cette variante de l'invention est particulièrement avantageuse dans le cadre d'une préparation en batch du dérivé de cycloalkyl-hydrazine exocyclique ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique.

15

- Selon une seconde variante avantageuse de l'invention, l'amine hétérocyclique est introduite, à l'étape a), sous forme d'une solution aqueuse concentrée d'amine hétérocyclique ou d'une solution azéotrope eau-amine hétérocyclique. L'étape a) s'effectue alors en milieu homogène ou hétérogène (dans le cas d'une amine très
20 lourde).

En fonction de l'amine considérée, la solution aqueuse concentrée d'amine hétérocyclique peut être sous la forme d'un azéotrope eau-amine hétérocyclique.

- La monochloramine, avantageusement alcalinisée, et la solution d'amine hétérocyclique sont de manière avantageuse introduites simultanément dans le
25 réacteur. Les débits d'addition de la solution aqueuse concentrée d'amine hétérocyclique, ou de la solution azéotrope eau-amine hétérocyclique, et de la monochloramine sont tels que le rapport des concentrations molaires de la solution d'amine hétérocyclique sur la monochloramine soit avantageusement compris entre 4 et 10, les bornes pouvant être incluses.

- 30 Lors de l'étape a), le mélange réactionnel peut le cas échéant subir une ou plusieurs étape(s) de dégazage pour éliminer l'ammoniac contenu dans ledit mélange.

Dans cette seconde variante de l'invention, suite à l'étape a) et préalablement à l'étape b), le procédé comprend les étapes suivantes :

- i') éliminer l'ammoniac présent dans la solution obtenue suite à l'étape a) par stripping ; puis
- 5 ii') isoler une solution comprenant le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique formé et une solution concentrée d'amine hétérocyclique qui n'a pas réagi, ou le cas échéant une solution azéotropique eau-amine hétérocyclique qui n'a pas réagi, par distillation de la solution obtenue suite à l'étape i') sous pression atmosphérique ou réduite à
- 10 une température comprise entre 50 et 180°C ; et
- iii') réinjecter dans le réacteur de l'étape a) ladite solution aqueuse concentrée ou azéotropique d'amine hétérocyclique obtenue suite à l'étape ii').

Au sens de la présente invention, on entend par l'expression « stripping » l'élimination d'un produit très volatil, en l'occurrence l'ammoniac, par simple chauffage du

15 mélange.

La solution réactionnelle contenant l'hydrazine, récupérée à l'étape ii'), est ensuite traitée par ajout d'une base forte, telle que la soude (étape b)). Cette opération permet la séparation du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique dans une phase organique, ayant un titre compris entre 70 et 90% en

20 hydrazine, selon le caractère organique de la molécule d'hydrazine. Suivant les spécifications d'emploi, la solution concentrée de l'hydrazine ainsi obtenue peut être utilisée directement ou distillée sous pression réduite (étape c)).

Le recyclage de l'amine, lors de l'étape de distillation ii'), s'effectue sans entraînement de l'hydrazine et à une température inférieure au point d'ébullition de l'amine, ce qui

25 évite sa thermo-dégradation. Compte tenu de l'absence de traces d'hydrazine dans la solution aqueuse contenant l'amine hétérocyclique, éventuellement sous la forme d'un azéotrope, celle-ci peut être injectée, sans traitement supplémentaire, directement au niveau du réacteur de l'étape a), où se forme l'hydrazine.

Cette variante de l'invention est particulièrement avantageuse dans le cadre d'une

30 préparation en continu du dérivé de cycloalkyl-hydrazine exocyclique ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique.

Le procédé selon la présente invention permet donc non seulement la synthèse du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique en continu, sans formation d'aucun intermédiaire toxique, mais il permet aussi l'obtention de ladite hydrazine avec un coût peu élevé.

5 En effet, la synthèse classique de Raschig nécessite en général un grand excès d'amine, ce qui constitue un inconvénient considérable quand les amines utilisées comme matière première pour la préparation des hydrazines correspondantes ont un coût très élevé. Le procédé de la présente invention, grâce à la récupération et au recyclage d'une solution concentrée d'amine hétérocyclique, éventuellement sous la forme d'un
10 azéotrope, permet l'obtention du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique correspondant avec un coût très peu élevé par rapport aux autres procédés connus. L'isolement de l'amine sous forme d'une solution aqueuse, éventuellement azéotropique, à relativement basse température constitue aussi une autre originalité ainsi qu'un avantage économique considérable du
15 procédé selon l'invention.

La monochloramine introduite à l'étape a) est avantageusement préparée selon un procédé comprenant les étapes successives suivantes :

20 α) préparer une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium ayant un degré chlorométrique compris entre 36 et 100° éventuellement par dilution d'une solution d'hypochlorite ayant un degré chlorométrique compris entre 100 et 120° ; puis

25 β) faire réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium avec la solution aqueuse d'hypochlorite de sodium obtenue suite à l'étape α), en milieu faiblement alcalin, à une température comprise entre -15 et -7°C, pour former ladite monochloramine.

Au sens de la présente invention, on entend par l'expression milieu « faiblement alcalin » un milieu dont la valeur de pH est d'environ 10 ± 1 .

30 Le rapport molaire solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium/solution aqueuse d'hypochlorite de sodium est avantageusement compris entre 2,5 et 3, les bornes étant incluses.

Le rapport molaire chlorure d'ammonium/hydroxyde d'ammonium est avantageusement compris entre 0,1 et 1,75, les bornes étant incluses, plus avantageusement il est d'environ 0,65.

5 Dans le cas où le réactif chloré mis en œuvre à l'étape α) est obtenu par dilution d'une solution d'hypochlorite haut titre à 100-120°chlorométrique, cette dilution présente l'avantage de diminuer de 40% la teneur en chlorure de sodium. Ce traitement, favorable pour l'environnement, permet un refroidissement de la solution d'eau de Javel, sans risque de cristallisation jusqu'à -15°C.

10 L'exemple 1 donne, à titre non limitatif, une description détaillée de la mise en œuvre du procédé de l'invention, procédé dont le schéma de principe est représenté figure 1.

Signification des abréviations utilisées :

R1 : réacteur 1 M : mélangeur R2 : réacteur 2

CD1 : colonne de distillation n°1

15 CD2 : colonne de distillation n°2

CD3 : colonne de distillation n°3

1 : solution de pipéridine

2 : N-amino-pipéridine

3 : Solution eau+NaCl+NaOH

20 4 : résidus

L'exemple 2 donne, à titre non limitatif, une description détaillée de la mise en œuvre du procédé de l'invention, procédé dont le schéma de principe est représenté figure 2.

Signification des abréviations utilisées :

R1 : réacteur 1 M : mélangeur R2 : réacteur 2

25 CD1' : colonne de distillation n°1'

CD2' : colonne de distillation n°2'

1' : pipéridine anhydre

1'' : solution de pipéridine à 66% en poids (azéotrope eau-pipéridine)

2' : N-amino-pipéridine

30 3' : Solution eau+NH₃+NaCl+NaOH

EXEMPLE 1 : Préparation de la N-amino pipéridine en continu

Toutes les quantités indiquées correspondent à une unité en régime et sont rapportées à un litre d'hypochlorite injecté.

- 5 Un litre d'une solution d'hypochlorite de sodium élaborée par dilution de 50% d'une solution d'hypochlorite de haut titre (100 à 120°chlorométrique, soit $[\text{NaOCl}] = 2,14 \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{NaCl}] = 0,85 \text{ mol.L}^{-1}$) et un litre de solution ayant une concentration en ammoniac de $3,60 \text{ mol.L}^{-1}$ et en chlorure d'ammonium de $2,38 \text{ mol.L}^{-1}$ sont introduits en continu dans un réacteur agité (R1) à raison de 5 mL.min^{-1} chacun (soit 6 g/min de solution d'hypochlorite à 48°chlorométrique et $5,05 \text{ g/min}$ du mélange ammoniacal $\text{NH}_3 + \text{NH}_4\text{Cl}$).

- 10 La température au sein du réacteur est maintenue entre -8°C et -11°C , et le pH de la réaction est voisin de 10. A la sortie de R1, on obtient une solution de monochloramine de titre supérieur à 1 mol.L^{-1} , ce qui correspond à un rendement proche de 100% par rapport à l'hypochlorite de sodium.

- 15 A la sortie de R1, la solution de monochloramine obtenue ci-dessus (2 litres) est alcalinisée par introduction en continu d'une solution concentrée d'hydroxyde de sodium (0,37 litre à 30% en poids) au sein d'un mélangeur M à double enveloppe maintenu à basse température entre -9°C et -11°C . L'homogénéisation est assurée par entraînement magnétique.

La synthèse de la N-aminopipéridine est effectuée en milieu monophasique dans un réacteur tubulaire (R2) agité, sous balayage d'argon ou d'azote.

- 20 Le mélange $\text{NH}_2\text{Cl} / \text{NaOH}$ obtenu (2,37 litres) et la solution de pipéridine (2,36 litres à 66% en poids) sont introduits simultanément (sous argon ou azote) en continu dans le réacteur R2 avec un débit adéquat pour avoir un rapport molaire pipéridine sur monochloramine environ égal à 8 et un titre en hydroxyde de sodium dans le milieu réactionnel en fin de réaction égal à $0,3 \text{ mol.L}^{-1}$. La température de la réaction est maintenue à environ 55°C . Après 30 secondes de réaction, le mélange réactionnel subit ensuite une opération de dégazage pour éliminer l'ammoniac contenu dans la solution.
- 25 La solution réactionnelle est tout d'abord débarrassée de l'ammoniac par stripping (colonne de distillation CD1, on récupère en tête de colonne environ 62 g d'ammoniac) puis environ $4,6 \text{ kg}$ de la solution débarrassée de l'ammoniac sont distillés à $92,2^\circ\text{C}$

sous pression atmosphérique (colonne de distillation CD2) pour éliminer l'amine qui n'a pas réagi, la pipéridine. Ainsi, après cette étape de distillation, on obtient en tête de colonne la pipéridine sous la forme d'une solution aqueuse de composition d'environ 66% en poids en amine (environ 2 kg). Cette solution est ensuite recyclée et ré-injectée
5 immédiatement au sein de R2, sans traitement supplémentaire (figure 1 : flèche en pointillé).

Après séparation de la pipéridine, la solution réactionnelle contenant l'hydrazine (récupérée en bas de colonne CD2, environ 2,7 kg) est traitée par addition d'hydroxyde de sodium solide sous refroidissement et sous balayage d'argon, pour séparer la N-aminopipéridine dans une phase organique titrant près de 70 à 80% en hydrazine à
10 80°C. Le titre massique de soude anhydre injectée se situe de préférence entre 15 et 30% en poids. On récupère ainsi ladite phase organique titrant près de 92% en hydrazine et une phase aqueuse comprenant l'eau et les sels (NaCl, NaOH). Suivant les spécifications d'emploi, la solution concentrée de l'hydrazine (phase organique) peut
15 ensuite être utilisée directement ou distillée sous pression réduite (colonne de distillation CD3).

Après distillation sous pression réduite, on obtient la N-aminopipéridine avec un degré de pureté supérieur à 99,5%.

Le rendement en hydrazine par rapport à la pipéridine consommée est supérieur à 92%.

20

EXEMPLE 2 : Préparation de la N-amino pipéridine en batch

Toutes les quantités indiquées correspondent à une unité en régime et sont rapportées à un litre d'hypochlorite injecté.

25 Le procédé est caractérisé en ce que l'on fait réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium ($[\text{NH}_3] = 3,60 \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{NH}_4\text{Cl}] = 2,38 \text{ mol.L}^{-1}$; 5 mL/min) avec une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (débit de 5 mL/min) à une température comprise entre -15°C et -7°C en milieu alcalin dans un réacteur agité continu R1.

30 Le fluide réactionnel issu de R1 (2 litres) de titre supérieur à 1 mol.L^{-1} en monochloramine est introduit dans un mélangeur M alimenté en continu par une

solution d'hydroxyde de sodium à 30% (débit de 1,75 mL/min). Un enveloppe thermostatique permet de fixer la température, au sein du mélangeur, à -10°C .

La synthèse de la N-aminopipéridine est effectuée au moyen d'un agitateur tubulaire R2 agité et sous balayage d'argon. La monochloramine alcalinisée (2,35 litres), issue de l'enceinte du mélange M, et le réactif aminé sont introduits simultanément à la base du réacteur au moyen de pompes doseuses. On ajoute 1,69 litres, soit 1,455 kg car la densité est de 0,861, de pipéridine anhydre. Le débit de la pipéridine anhydre est de 8,47 mL/min et une partie de la réaction est effectuée en milieu hétérogène à 55°C . La concentration finale en NaOH au sortir de R2 est de $0,3 \text{ mol.L}^{-1}$.

La présente variante est caractérisée en ce que l'on ajoute, à la liqueur réactionnelle homogène (4,04 litres), une quantité en hydroxyde de sodium comprise entre 13 et 30% sous refroidissement de manière que la température ne dépasse pas 60°C . Dans ces conditions, on obtient deux phases dont l'une, légère (1,8 kg), contient la totalité des organiques, c'est-à-dire la N-aminopipéridine et la pipéridine en excès qui titre environ entre 15 et 20% en poids. Ce traitement permet ainsi d'éliminer entre 80 et 85% de l'eau présente dans les solutions de synthèse.

L'obtention de la N-aminopipéridine nécessite ensuite deux étapes successives :

- récupération de la pipéridine qui n'a pas réagi par distillation de la phase organique à la pression atmosphérique sous argon. On récupère, dans un premier temps, environ 1 kg d'une solution concentrée d'amine à 66% en poids (1'') à une température de $92,2^{\circ}\text{C}$ jusqu'à épuisement de l'eau puis, environ 600 g de pipéridine anhydre (1') à une température de 105°C (colonne de distillation CD1').

- Rectification sous 115 mm de Hg de la solution obtenue en pied de colonne (colonne de distillation CD2').

Après distillation sous pression réduite, on obtient la N-aminopipéridine avec un degré de pureté supérieur à 99,5%.

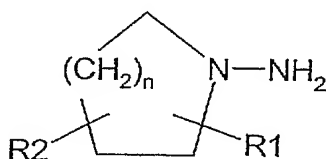
Le rendement en hydrazine par rapport à la pipéridine consommée est supérieur à 90%.

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse de dérivés de cycloalkyl-hydrazines et d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives

- a) synthétiser le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique dans un réacteur approprié en faisant réagir en milieu alcalin et à une température comprise entre 30 et 60°C une monochloramine avec une amine hétérocyclique ; puis
- b) démixer la solution obtenue suite à l'étape a) en une phase organique et une phase aqueuse par l'ajout d'hydroxyde de sodium anhydre sous refroidissement afin que la température ne dépasse pas la température d'ébullition des composés ; et
- c) le cas échéant, isoler, par distillation de la phase organique ainsi obtenue, le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique est de formule (I)



dans laquelle un des atomes de carbone du cycle est éventuellement remplacé par un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote ou d'oxygène, R1 et R2, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₆ ou R1 et R2 forment ensemble un radical cycloalkyle en C₃-C₈ et n vaut 1 à 3.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que, à l'étape a), le rapport molaire amine hétérocyclique /monochloramine est compris entre 4 et 10.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le réacteur de l'étape a) est placé sous atmosphère inerte.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que préalablement à l'étape a) la monochloramine est alcalinisée dans un mélangeur par ajout d'une solution d'hydroxyde de sodium de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 2 et 6%.
6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le mélangeur est maintenu à une température comprise entre -10 et 5°C.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité d'hydroxyde de sodium anhydre ajoutée lors de l'étape b) est telle que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 10 et 35 %.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'amine hétérocyclique est introduite, à l'étape a), sous forme d'amine hétérocyclique anhydre.
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'étape c) comprend les étapes successives suivantes :
- i) isoler l'amine hétérocyclique qui n'a pas réagi et une solution concentrée du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique par distillation de la phase organique obtenue suite à l'étape b) ; puis
 - ii) le cas échéant, rectifier par distillation sous pression réduite ladite solution concentrée du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'amine hétérocyclique est introduite, à l'étape a), sous forme d'une solution aqueuse concentrée d'amine hétérocyclique, le cas échéant sous la forme d'un azéotrope eau-amine hétérocyclique.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que suite à l'étape a) et préalablement à l'étape b) le procédé comprend les étapes suivantes :

- i') éliminer l'ammoniac présent dans la solution obtenue suite à l'étape a) par stripping ; puis
- 5 ii') isoler une solution comprenant le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique formé et une solution aqueuse, le cas échéant azéotropique, d'amine hétérocyclique qui n'a pas réagi par distillation de la solution obtenue suite à l'étape i') à une température comprise entre 50 et 180°C ; et
- 10 iii') réinjecter dans le réacteur de l'étape a) ladite solution aqueuse, le cas échéant azéotropique, d'amine hétérocyclique obtenue suite à l'étape ii').

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la monochloramine est préparée selon un procédé comprenant les étapes successives suivantes :

- α) préparer une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium ayant un degré chlorométrique compris entre 36 et 100° éventuellement par dilution d'une solution d'hypochlorite ayant un degré chlorométrique compris entre 100 et 120° ; puis
- 20 β) faire réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium avec la solution aqueuse d'hypochlorite de sodium obtenue suite à l'étape α), en milieu faiblement alcalin, à une température comprise entre -15 et -7°C, pour former ladite monochloramine

25 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le rapport molaire solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium/solution aqueuse d'hypochlorite de sodium est compris entre 2,5 et 3.

30 14. Procédé selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce que le rapport molaire chlorure d'ammonium/hydroxyde d'ammonium est compris entre 0,1 et 1,75, avantageusement il est d'environ 0,65.

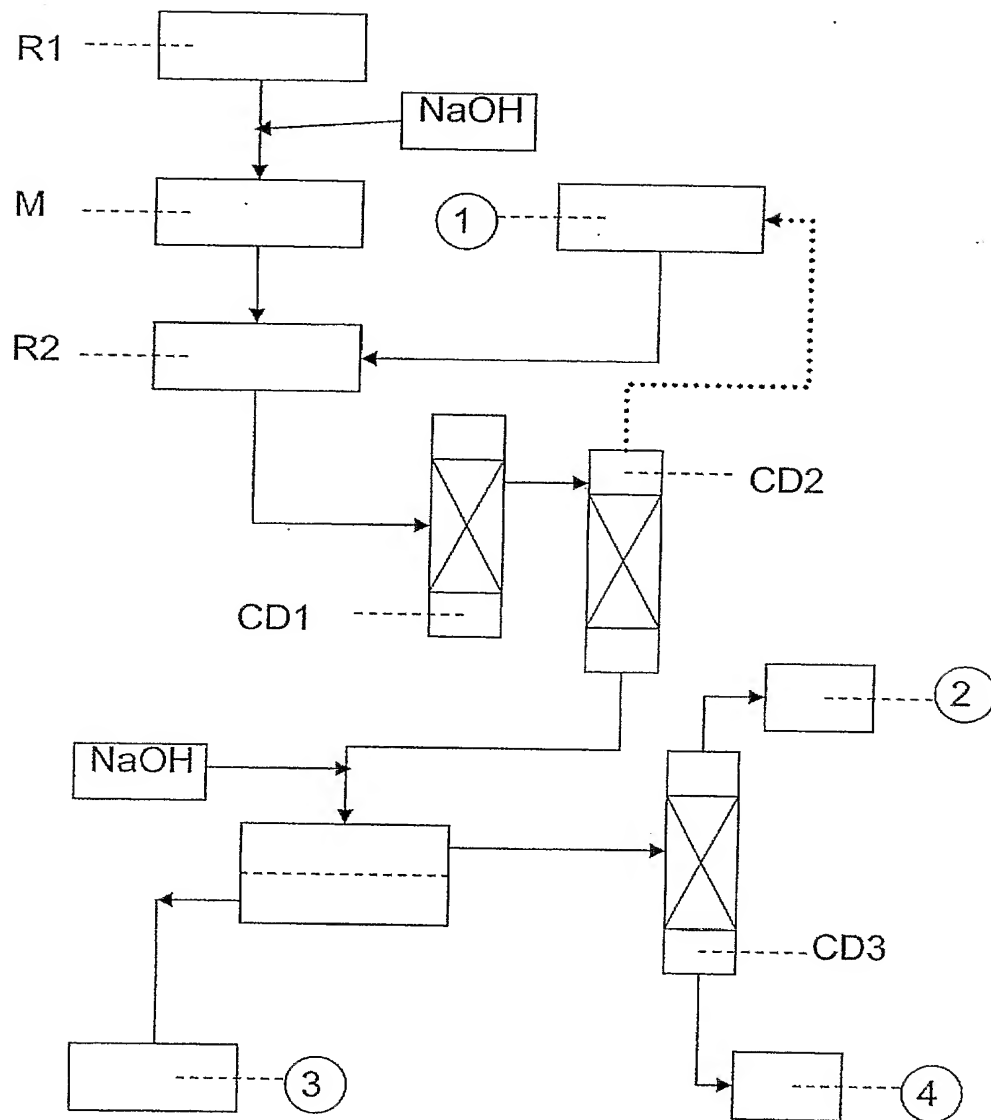


Figure 1

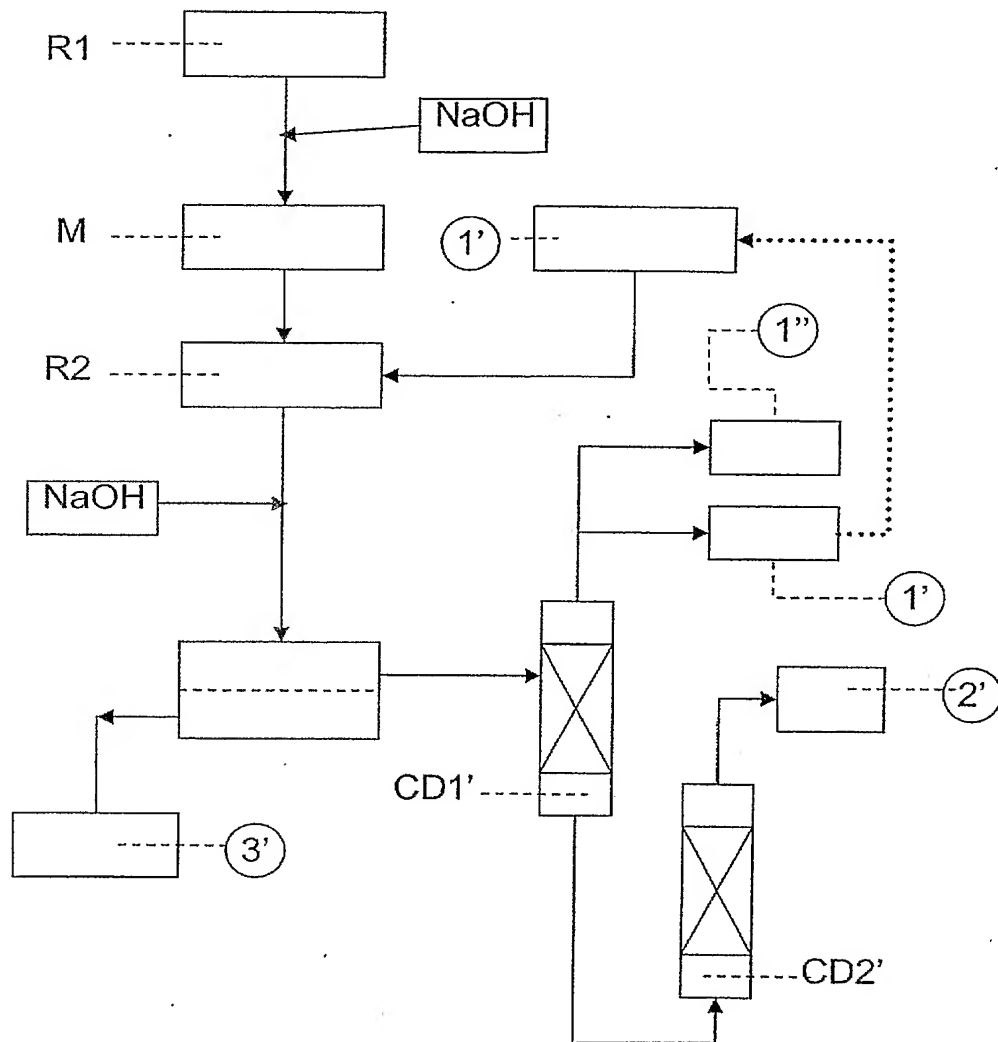


Figure 2

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

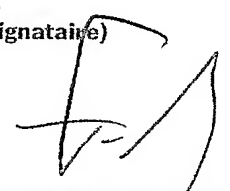
DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		240859 ANB	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE CYCLOALKYL-HYDRAZINES EXOCYCLIQUES ET DE DÉRIVÉS D'HÉTÉROCYCLOALKYL-HYDRAZINES EXOCYCLIQUES.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
ISOCHÉM : 12, quai Henri IV 75004 PARIS - FRANCE			
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75016 PARIS FRANCE			
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1 43, bvd du 11 Novembre 1918 69100 VILLEURBANNE FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1	Nom	DELALU Henri	
	Prénoms		
Adresse	Rue	35, rue Bichat	
	Code postal et ville	69002 LYON FR	
Société d'appartenance (facultatif)			
2	Nom	COLAS-DURICHE Cécile	
	Prénoms		
Adresse	Rue	159, Chemin de Suzon	
	Code postal et ville	33400 TALENCE FR	
Société d'appartenance (facultatif)			
3	Nom	BERTHET Jacques	
	Prénoms		
Adresse	Rue	23, rue Antoinette	
	Code postal et ville	69003 LYON FR	
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
 92-1001			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.../2...
(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE CYCLOALKYL-HYDRAZINES EXOCYCLIQUES ET DE DÉRIVÉS D'HÉTÉROCYCLOALKYL-HYDRAZINES EXOCYCLIQUES.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

ISOCHÉM : 12, quai Henri IV 75004 PARIS - FRANCE

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75016 PARIS FRANCE

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1 43, bvd du 11 Novembre 1918 69100 VILLEURBANNE FRANCE

1 Nom

Prénoms

Adresse

Rue

Code postal et ville

LEURENT Philippe

1, Résidence de l'Ile

Chemin de la Loge

2 Nom

Prénoms

Adresse

Rue

Code postal et ville

31400 TOULOUSE

FR

3 Nom

Prénoms

Adresse

Rue

Code postal et ville

Société d'appartenance (facultatif)

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

92-1001



PCT/FR2004/003288

